

妊娠晚期服用替诺福韦酯阻断HBV DNA高载量孕妇母婴传播的疗效和安全性

王彦会, 孙丽, 黄显娇, 李薇, 赵文静 (吉林省肝胆病医院 科研室, 长春 130062)

摘要: 目的 评价妊娠晚期口服替诺福韦 (tenofovir, TDF) 对HBV DNA高载量孕妇母婴垂直传播的阻断疗效和安全性。方法 选取2014年8月至2016年12月于吉林省肝胆病医院母婴阻断门诊检查的符合纳入排除标准的200例HBV DNA高载量 ($\text{HBV DNA} > 1.0 \times 10^6 \text{ IU/ml}$) 孕妇为研究对象。根据干预方案分为治疗组 (128例) 和对照组 (72例)。治疗组孕妇在孕28周口服TDF直至产后4周, 对照组孕妇在妊娠期末接受抗病毒药物治疗。两组新生儿在出生后均接种乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗主动联合免疫。比较两组孕妇在分娩时和分娩后12周血清HBV DNA载量。评估两组新生儿在28周龄时血清HBsAg、HBeAg及HBV DNA阳性率, 并比较两组新生儿出生时胎龄、身长、头围、体质量和Apgar评分。结果 治疗组孕妇分娩前血清HBV DNA为 $(4.79 \pm 0.89) \text{ IU/ml}$, 显著低于对照组 [$(7.60 \pm 0.73) \text{ IU/ml}$] 和治疗前 [$(7.87 \pm 0.51) \text{ IU/ml}$] ($P < 0.05$)。新生儿28周龄时, 治疗组HBV感染率为0.0%, 显著低于对照组的5.6% ($\chi^2 = 7.256, P = 0.007$)。两组新生儿出生时胎龄、身长、头围、体质量和Apgar评分差异无统计学意义 ($P < 0.05$); 两组孕妇早产率、产后出血率、剖宫产率和分娩时血清肌酸激酶 (creatinine kinase, CK) 差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 HBV DNA高载量孕妇孕晚期服用替诺福韦可有效阻断HBV母婴垂直传播且安全性较好。

关键词: 肝炎病毒, 乙型; 孕晚期; 替诺福韦; 阻断; 母婴传播

Efficacy and safety of tenofovir disoproxil on blocking mother-to-child transmission of HBV in pregnant women with HBV DNA high load in late pregnancy

WANG Yan-hui, SUN Li, HUANG Xian-jiao, LI Wei, ZHAO Wen-jing (Department of Research Section, Hepatology Hospital of Jilin Province, Changchun 130062, China)

Abstract: **Objective** To assess the efficacy and safety of tenofovir disoproxil (TDF) on blocking mother-to-child transmission of HBV in pregnant women with HBV DNA high load in late pregnancy. **Methods** Total of 200 pregnant women with high load of HBV DNA ($\text{HBV DNA} > 1.0 \times 10^6 \text{ IU/ml}$) who were examined at the mother and infant block clinic of Jilin Provincial Hepatobiliary Diseases Hospital and met the inclusion and exclusion criteria from August 2014 to December 2016 were selected. The pregnant women were divided into treatment group (128 cases) and control group (72 cases) according to the intervention methods. Patients in treatment group were given TDF orally at the 28th week of gestation until 4 weeks after delivery. Patients in control group did not receive antivirals during pregnancy. All infants in both groups were vaccinated with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine immediately after birth. The serum HBV DNA load of patients in both groups were assayed at delivery and 12 weeks after delivery. The positive rates of HBsAg, HBeAg and HBV DNA of infants at 28 weeks after birth were also detected. In addition, the gestation weeks, length, head of circumference, weight and Apgar scores of all infants were also recorded. **Results** The serum HBV DNA load of pregnant women in treatment group before delivery was $(4.79 \pm 0.89) \text{ IU/ml}$, which was significantly lower than that in control group [$(7.60 \pm 0.73) \text{ IU/ml}$] and before treatment [$(7.87 \pm 0.51) \text{ IU/ml}$] ($P < 0.05$). At the age of 28 weeks, the infection rate of HBV of infants in treatment group was 0.0%, which was significantly lower than that in control group (5.6%) ($\chi^2 = 7.256, P = 0.007$). In addition, there were no significant differences in gestational age, body length, head circumference, body mass and Apgar score between infants of two groups at birth ($P < 0.05$). There were no significant difference in preterm birth,

postpartum hemorrhage rate, cesarean section rate and serum creatine kinase (CK) of pregnant women between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** TDF on blocking the mother-to-child transmission of HBV in pregnant women with HBV DNA high load in late pregnancy is efficacy and safety.

Key words: Hepatitis B virus; Late pregnancy; Tenofovir; Block; Mother to child transmission

我国是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染高发区, HBV 携带率约为 7.18%^[1-3], HBV 母婴垂直传播是 HBV 感染的主要传播途径之一^[4-6]。流行病学调查显示, 若未采取预防干预措施, 高 HBV DNA 载量孕妇新生儿感染 HBV 的风险达 70%~80%^[7,8]。即使通过乙肝疫苗和乙肝免疫球蛋白主被动联合免疫, 仍有 8%~15% 预防接种无效, 发生 HBV 母婴传播^[9,10]。HBV DNA 载量是影响 HBV 母婴垂直传播的最关键因素^[11-13]。新生儿标准的乙型肝炎免疫预防及母亲有效的抗病毒治疗可显著降低 HBV 母婴传播的发生率^[14]。因此, 探索阻断 HBV 母婴传播的有效方法对降低新生儿 HBV 感染率有重要临床意义。本研究旨探讨 HBV 高载量孕妇孕晚期服用替诺福韦 (tenofovir, TDF) 阻断 HBV 母婴传播的疗效及安全性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 8 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日于吉林省肝胆病医院母婴阻断门诊检查的孕妇为研究对象, 参照 2010 年中国《慢性乙型肝炎防治指南》^[15] 中的相关内容制定纳入标准: ①孕妇年龄 20~35 岁; ②孕 22~24 周, 血清 HBsAg 和 HBeAg 均阳性, 且持续时间 > 6 个月, HBV DNA $> 1.0 \times 10^6$ IU/ml; ③孕 22~24 周前有规范的孕检且至少有 2 次以上的产科超声检查结果; ④单胎正常妊娠; ⑤签署知情同意书。排除标准 (孕妇具备以下情况之一, 即排除): ①肝功能或生物化学检测具有以下之一: 血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT) \geq 正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 2 倍, 血清总胆红素 (total bilirubin, TBil) $\geq 2 \times$ ULN, 血清白蛋白 (albumin, ALB) ≤ 25 g/L, 血清肌酐 (creatinine, Cr) \geq ULN 或血磷低于正常值; ②合并甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、梅毒螺旋体、疱疹病毒、风疹病毒或弓形虫等任何之一感染; ③有先天性疾病或遗传缺陷疾病家族史; ④唐氏筛查异常; ⑤存在较严重肝病如肝硬化, 或甲状腺疾病、糖尿病、严重肾病、心脑血管疾病, 或免疫功能低下疾病、恶性肿瘤; ⑥孕 24 周前有任何一次产科超声检查怀疑或提示胎儿存在畸形和 (或) 发育异

常; ⑦既往服用阿德福韦酯抗病毒治疗过程中曾出现肾功能异常, 或妊娠之前半年内曾接受抗 HBV 治疗, 或曾长期 (用药 4 周以上) 应用激素等免疫调节剂; ⑧婴儿父亲 HBsAg 阳性 (慢性 HBV 感染); ⑨孕妇在妊娠早期曾饮酒或吸烟, 或曾多次自然流产、死胎, 或有死产史, 或生育过染色体病患儿、先天畸形儿、智力低下儿, 或饲养家猫, 或孕期多次服用药物, 孕期接触有毒物或受过辐射。本研究共纳入符合条件的孕妇 200 名例, 本研究获本院医学伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。共计 200 例孕妇被纳入研究,

1.2 研究方法 临床医生对孕妇全面评估后, 与孕妇本人及家属充分沟通, 在孕妇本人及家属知情同意和自愿的情况下将孕妇分为治疗组 (128 例) 和对照组 (72 例)。治疗组孕妇于孕 28 周开始口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片 300 mg/d, 每日 1 次, 直至分娩后 4 周 (产后若母乳喂养则停止用药); 对照组孕妇不使用任何抗病毒药物。两组孕妇分娩的婴儿均采用主被动联合免疫, 即婴儿出生 6 h 内及 1 个月臀前部外侧肌内注射乙肝免疫球蛋白 100 IU, 0、1、6 个月时三角肌皮内注射乙肝疫苗 20 μ g。

1.3 观察指标 观察所有孕妇用药前、分娩时和产后 12 周血清 HBV DNA 水平及新生儿 7 月龄时血清 HBsAg 和 HBV DNA 阳性率。安全性指标: ①孕妇: 早产、产后出血、分娩方式及肌酸激酶 (creatinine kinase, CK); ②新生儿: 出生胎龄、身长、头围、体质量、Apgar 评分等。HBsAg、抗-HBs、HBeAg、抗-HBe 和抗-HBc 采用罗氏 COBAS e601 全自动电化学发光分析仪检测, 血清 HBV DNA 采用罗氏 COBAS Ampliprep 全自动核酸检测系统检测, 试剂盒均购自美国罗氏诊断产品有限公司; 血清生物化学指标采用 OLYMPUS AU-2700 全自动生化分析仪检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 非正态分布的计量资料以 M (p_{25} , p_{75}) 表示, 采用秩和检验; 计数资料以率和百分比表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组孕妇的年龄、孕次、产次、ALT、HBsAg 及 HBeAg 等基线资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组孕妇血清 HBV DNA 载量比较 两组孕妇治疗前 HBV DNA 载量差异无统计学意义 ($t = 0.489$, $P = 0.626$), 分娩前差异有统计学意义 ($t = 4.767$, $P < 0.001$), 而分娩后 12 周差异无统计学意义 ($t = 1.148$, $P = 0.257$), 见表 2。

2.3 TDF 阻断 HBV 母婴传播效果 治疗组共 128 例新生儿娩出, 其中 126 例随访至 28 周, 2 例分别于出生后 8 周、12 周失访; 126 例新生儿 28 周时

HBsAg、HBeAg 均为阴性, HBV DNA 均低于检测下限, HBV 感染率为 0.0%。对照组共 72 例新生儿娩出, 全部随访至 28 周, 其中 4 例 HBsAg、HBeAg 及 HBV DNA 为阳性, HBV 感染率为 5.6%, 两组新生儿 28 周 HBV 感染率差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.256$, $P = 0.007$)。28 周时 4 例新生儿 HBV 感染情况见表 3。

2.4 TDF 用药安全性观察 两组孕妇早产、产后出血率、剖宫产率和分娩时血清 CK 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 新生儿出生时胎龄、身长、头围、体质量和 Apgar 评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4、表 5。

表 1 200 例 HBV DNA 高载量孕妇的一般资料

组别	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	孕次 ($\bar{x} \pm s$, 次)	产次 ($\bar{x} \pm s$, 次)	ALT [M (p25, p75), U/L]	HBsAg [M (p25, p75), IU/ml]	HBeAg [M (p25, p75), S/CO]
治疗组 ($n = 128$)	29.48 \pm 3.83	1.53 \pm 0.45	1.42 \pm 0.34	16.50 (12.00, 23.00)	2711.38 (1485.88, 5732.57)	727.63 (222.77, 1128.89)
对照组 ($n = 72$)	28.73 \pm 4.15	1.64 \pm 0.42	1.31 \pm 0.45	14.00 (10.00, 18.00)	2177.51 (1454.72, 4680.08)	601.17 (174.74, 1131.28)
t 值	$t = 0.740$	$t = 0.489$	$t = 1.458$	$z = -1.462$	$z = -0.814$	$z = -0.814$
P 值	0.460	0.626	0.152	0.144	0.416	0.415

表 2 200 例 HBV DNA 高载量孕妇血清 HBV DNA 载量比较 ($\bar{x} \pm s$, \log_{10} IU/ml)

组别	治疗前	分娩前	分娩后 12 周
治疗组 ($n = 128$)	7.87 \pm 0.51	4.79 \pm 0.89	7.36 \pm 1.24
对照组 ($n = 72$)	7.83 \pm 0.65	7.60 \pm 0.73	7.84 \pm 0.76
t 值	0.489	4.767	1.148
P 值	0.626	< 0.001	0.257

表 3 4 例新生儿 HBV 感染情况及母体分娩前血清 HBV DNA 载量

序号	HBV DNA (\log_{10} IU/ml)	HBsAg (IU/ml)	HBsAb (mIU/ml)	HBeAg (S/CO)	分娩前母体 HBV DNA (\log_{10} IU/ml)
1	8.21	37365.97	205.24	1462.15	7.93
2	8.18	24686.76	3.77	1774.06	8.27
3	8.16	35937.28	1.00	1962.32	8.19
4	8.14	24689.06	1.28	1492.39	7.52

表 4 200 例 HBV DNA 高载量孕妇 TDF 用药安全性比较

组别	早产率 [例 (%)]	产后出血率 [例 (%)]	剖宫产率 [例 (%)]	分娩时 CK ($\bar{x} \pm s$, U/L)
治疗组 ($n = 128$)	2 (1.56)	32 (25.00)	69 (53.91)	71.34 \pm 29.86
对照组 ($n = 72$)	1 (1.40)	19 (26.39)	37 (51.39)	68.53 \pm 28.12
t 值	0.009	0.047	0.117	1.485
P 值	0.922	0.828	0.732	0.152

表5 两组新生儿一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	胎龄(周)	身长(cm)	头围(cm)	体质量(kg)	Apgar评分(分)
治疗组($n=128$)	39.1 ± 1.0	50.2 ± 2.2	32.04 ± 1.66	3.39 ± 0.59	9.95 ± 0.18
对照组($n=72$)	39.2 ± 0.9	50.0 ± 1.8	31.68 ± 1.49	3.28 ± 0.36	9.97 ± 0.17
t 值	0.108	0.264	0.766	0.743	1.576
P 值	0.914	0.793	0.448	0.462	0.122

3 讨论

自1992年中国全面实施新生儿乙肝疫苗接种和免疫预防措施以来,HBV感染率已显著降低,根据中国疾病预防控制中心数据,2014年1~4岁人群HBsAg检出率已下降至0.32%。即便如此,目前每年仍有超过50000例新生儿感染HBV,且很有可能进一步发展为慢性HBV携带者^[16]。高HBV DNA载量是HBV母婴垂直传播的首要原因,一项纳入869例母婴的配对资料分析显示,当母体分娩时HBV DNA $< 10^6$ 拷贝/ml、 $10^6 \sim 10^{6.99}$ 拷贝/ml、 $10^7 \sim 10^{7.99}$ 拷贝/ml及 $> 10^8$ 拷贝/ml时,其免疫接种失败率分别为0.0%、3.2%、6.7%和7.6%^[17]。除了免疫预防外,阻断母婴传播也是消灭乙型肝炎的重要举措,降低母体分娩时的HBV DNA载量是阻断HBV母婴传播的关键措施之一^[18]。亚太肝病学会(APASL)^[19]和欧洲肝病学会(EASL)^[20]推荐,HBV DNA $> 1 \times 10^6$ IU/ml的高病毒载量乙型肝炎孕妇,在妊娠中晚期可应用核苷(酸)类似物阻断HBV母婴传播。TDF属于核苷酸类似物,通过抑制病毒复制过程中聚合酶和转录酶的活性发挥抗病毒作用,目前TDF已被美国食品药品监督管理局(FDA)列为妊娠B级药物,被证实能够迅速降低母体HBV DNA载量,妊娠期使用是安全的^[21,22]。

HBV母婴传播主要包括3条途径:产前或宫内传播,围产期传播,通过母乳喂养、生活上密切接触或接触母亲的唾液等传播^[23]。研究表明,孕妇血清高水平HBV DNA是胎儿产前感染的独立危险因素,主被动联合免疫主要针对的是HBV产时感染及产后感染,而对HBV产前感染几乎无阻断作用^[24],临床中有必要采用抗病毒药物降低孕妇产前血清HBV DNA,降低胎儿HBV产前感染率^[25]。本研究采用孕妇口服TDF联合新生儿主被动双重免疫方案阻断HBV母婴传播,为减少药物对母婴的影响,孕妇于妊娠28周开始口服TDF。结果显示抗病毒治疗组孕妇分娩时血清HBV DNA平均下降 $3.08 \log_{10}$ IU/ml,血清HBV DNA显著低于治疗前及对照组,说明TDF可快速降低血清HBV DNA载量。对两组新生儿随访至28周龄,治疗组126例完成随访的新生儿HBsAg、HBeAg及

HBV DNA均为阴性,HBV感染率为0.0%。对照组72例完成随访的新生儿中4例HBsAg、HBeAg及HBV DNA阳性,感染率为5.6%,两组新生儿HBV感染率差异有统计学意义。由此可见,TDF可显著降低孕妇血清HBV DNA载量,降低新生儿HBV感染率,且两组孕妇和新生儿均未见不良反应发生,安全性较好。

综上,HBV高载量孕妇孕晚期服用TDF可有效阻断HBV母婴传播且安全性较好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] Liu J, Zhang S, Wang Q, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in 2 million men aged 21-49 years in rural China: a population-based, cross-sectional study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(1): 80-86.
- [2] Kang W, Li Q, Shen L, et al. Risk factors related to the failure of prevention of hepatitis B virus Mother-to-Child transmission in Yunnan, China[J]. Vaccine, 2017, 35(4): 605-609.
- [3] Konstantinou D, Deutscher M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(2): 221-228.
- [4] Ma L, Alla NR, Li X, et al. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies[J]. Rev Med Virol, 2014, 24(6): 396-406.
- [5] Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mother[J]. J Viral Hepat, 2012, 19(2): 1365-2893.
- [6] Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2011, 55(6): 1215-1221.
- [7] Xu YY, Liu HH, Zhong YW, et al. Peripheral blood mononuclear cell traffic plays a crucial role in mother-to-infant transmission of hepatitis B virus[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(3): 266-273.
- [8] Lv N, Chu XD, Sun YH, et al. Analysis on the outcomes of hepatitis B virus perinatal vertical transmission: nested case-control study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 26(11): 1286-1291.
- [9] Zhang Z, Chen C, Li Z, et al. Individualized management of pregnant women with high hepatitis B virus DNA levels[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(34): 12056-12061.
- [10] Nelson NP, Jamieson DJ, Murohy TV. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2014, 3(Suppl 1): S7-S12.
- [11] Wu Q, Huang H, Sun X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission

- of hepatitis B virus from women with high viral loads: a prospective long-term study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6): 1170-1176.
- [12] Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options[J]. Cleve Clin J Med, 2009, 76(suppl3): S25-S29.
- [13] Singh A, Plitt S, Osiowy C, et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants[J]. J Viral Hepat, 2011, 18(7): 468-473.
- [14] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [15] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J]. 肝脏, 2011, 16(1): 2-16.
- [16] 万建玉, 蔡秋娥, 王淼. 替诺福韦对妊娠晚期HBV高载量母婴阻断的效果分析[J]. 中国热带医学, 2017, 17(8): 828-830.
- [17] Wang C, Wang C, Jia ZF, et al. Protective effect of an improved immunization practice of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and risk factors associated with immunoprophylaxis failure[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(34): e4390.
- [18] Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg- positive women with chronic hepatitis B[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(5): 520-526.
- [19] Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update[J]. Hepatol Int, 2012, 6(3): 531-561.
- [20] European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection[J]. J Hepatol, 2012, 57(1): 167-185.
- [21] Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load[J]. N Engl J Med, 2016, 374(24): 2324-2334.
- [22] Yi P, Chen R, Huang Y, et al. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges[J]. J Clin Virol, 2016, 77(4): 32-39.
- [23] Wu Q, Huang H, Sun X, et al. Telbivudine prevents vertical transmission of hepatitis B virus from women with high viral loads: A prospective long-term study[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015, 13(6): 1170-1176.
- [24] Zhang H, Pan CQ, Pang Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 468-476.
- [25] Sarkar M, Terrault NA. Ending vertical transmission of hepatitis B: the third trimester intervention[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 448-451.

收稿日期: 2018-08-03

王彦会, 孙丽, 黄显娇, 等. 妊娠晚期服用替诺福韦酯阻断HBV DNA高载量孕妇母婴传播的疗效和安全性[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019, 11(2): 37-41.